

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-17449

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月20日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/16			A 6 1 K 7/16	
33/42	ACK		33/42	ACK

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平8-194088

(22) 出願日 平成8年(1996) 7月5日

(71) 出願人 000130776

株式会社サンギ

東京都中央区築地3丁目11番6号

(72) 発明者 佐久間 周治

東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会
社サンギ内

(72) 発明者 渥美 公則

東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会
社サンギ内

(72) 発明者 渡辺 隆之

東京都中央区築地3丁目11番6号 株式会
社サンギ内

(74) 代理人 弁理士 桑原 英明

(54) 【発明の名称】 知覚過敏症用組成物

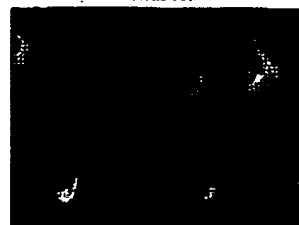
(57) 【要約】

【課題】 歯の象牙質知覚過敏症の予防、治療。

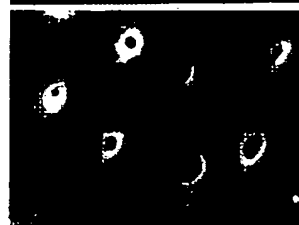
【解決手段】 ハイドロキシアパタイト、リン酸3カルシウム、並びに銀、亜鉛、銅からなる群から選ばれた1つ以上の金属イオンを担持させたハイドロキシアパタイト、又はリン酸3カルシウムの粒子径 $1.0\mu\text{m}\sim 5.0\mu\text{m}$ である粒状物を使用した歯の象牙質知覚過敏症を有効に予防、治療する知覚過敏症用組成物。

顕微鏡写真

(a)



(b)



(c)



【特許請求の範囲】

【請求項1】 粒子径が $1.0\mu\text{m}$ ～ $5.0\mu\text{m}$ のハイドロキシアパタイトを少なくとも使用することを特徴とする知覚過敏症用組成物。

【請求項2】 粒子径が $1.0\mu\text{m}$ ～ $5.0\mu\text{m}$ のリン酸三カルシウムを少なくとも使用することを特徴とする知覚過敏症用組成物。

【請求項3】 コラーゲンを0.1～10.0%含有することを特徴とする請求項1又は2の知覚過敏症用組成物。

【請求項4】 ハイドロキシアパタイトが銀、亜鉛、銅から成る群から選ばれた1つ以上の金属イオンを担持することを特徴とする請求項1記載の知覚過敏症用組成物。

【請求項5】 リン酸三カルシウムが銀、亜鉛、銅から成る群から選ばれた1つ以上の金属イオンを担持することを特徴とする請求項2記載の知覚過敏症用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は歯の象牙質知覚過敏症を有効に予防、治療し象牙質周辺部を強化するために有用な知覚過敏症用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】冷たい物や熱い物、甘い物や酸っぱい物などを口にしたときに、歯の鋭い電撃的な痛みは、歯の象牙質の神経を刺激することによって生じると考えられている。歯の象牙質は多数の象牙細管によって貫かれており、象牙細管内は組織液が入っている。この歯の痛みは象牙質が露出している場合、外部からの刺激を受けると象牙細管内組織液が強制的に移動し、歯髄と象牙質の境界近傍に存在する知覚神経を刺激することにより起こると考えられている。この刺激は象牙細管内組織液を移動させるすべてのものにより生じ、このため、機械的、温度的刺激、甘みや酸味或いは浸透圧の変化を生じる刺激は、いずれも象牙質の痛みを引き起こすことになる。従って、飲食や歯ブラシによるブラッシング、又は運動時などに痛みが引き起こされ、日常生活にかなりの支障をきたすことになる。象牙質知覚過敏症には、歯ブラシによる不適切なブラッシングによる歯の摩擦やう蝕などによるエナメル質やセメント質の欠損に伴う歯頸部知覚過敏症、誤ったブラッシングによる歯肉縮退などによる歯根面部の知覚過敏症がある。最近では、人口構成の高齢化や有髄歯を保存する動きが高まっていることから、歯肉縮退や歯根露出に起因する象牙質知覚過敏が増加する傾向にある。

【0003】象牙質知覚過敏症に対して現在行われている治療法の多くは、象牙細管内溶液の移動を阻止することを目的としている。薬剤によって外来刺激を遮断する方法には、(1)露出した象牙質の表面を機械的に被覆または象牙細管を目詰まりさせる方法、(2)象牙細管内の石灰化を促進して細管を封鎖する方法、(3)象牙

芽細胞を変成凝固させる方法がある。(1)には、ガラスアイオノマーセメントの充填、シリコンや樹脂の塗布、シュウ酸カリウムの塗布等、(2)には、塩化亜鉛、パラフォルム、塩化ストロンチウム塗布等、(3)にはフッ化ナトリウムの塗布等がある。こうした象牙質知覚過敏症に有用な薬剤を配合した歯磨剤が研究、開発されてきた。歯磨剤による象牙質知覚過敏症の治療方法は、日常生活の中で簡便に行えるなど、好都合な面が多いからである。また、刺激痛が気になるとはいえ、象牙質の露出によって歯根面う蝕の発生頻度が高くなるだけでなく、ブラッシングを忌避すると歯周病が発生したり悪化したりするので、日常のブラッシングを欠くことはできない。

【0004】知覚過敏症に適合した歯磨剤の例としては、乳酸アルミニウム及びフッ化アルミニウム配合歯磨剤(内田武志他、広歯誌7;152-158、1975)、塩化ストロンチウム配合歯磨剤(内田昭次他、日歯周誌22;468-491、1980)、アルミニウム化合物含有配合歯磨剤(中村哲也他、日本歯科評論535;263-269、1987)、乳酸アルミニウム含有歯磨剤(米田栄吉他、日歯保誌33;1070-1077、1990)、硫酸亜鉛・塩化アルミニウム含有歯磨剤(堀垣孝他、日本歯科評論568;237-243、1990)、硝酸カリウム配合歯磨剤、(永田俊彦他、日歯周誌34;465-471、1992)などがある。

【0005】

【本発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの歯磨剤は歯髄や歯ぐきに対する刺激があったり、歯の着色、効果の非持続性、効果が充分でない等の欠点を有しており、未だ充分に満足なものは得られていない。また、ブラッシングによって歯牙表面だけでなく歯肉も摩擦によって損傷をかなり受けている上に、象牙質やセメント質はエナメル質ほど強固でないため、エナメル質より磨耗しやすく、酸による浸食を受けやすい。したがって、知覚過敏症が認められた場合、単に治療するだけでなく、歯根部の保護が必要である。しかしながら、これらの歯磨剤には歯根部の保護効果を有するものはない。

【0006】

【課題を解決するための手段】前記の目的を達成するために、本発明者らは象牙質知覚過敏症の予防および治療効果が高く、かつ歯根部のう蝕および治療効果に優れた知覚過敏症用組成物を得べく鋭意研究した結果、ハイドロキシアパタイト、抗菌性ハイドロキシアパタイト、リン酸3カルシウム、あるいは抗菌性リン酸3カルシウムの粒子径が $1.0\mu\text{m}$ ～ $5.0\mu\text{m}$ である粒状物を用いることにより象牙質知覚過敏症の予防および優れた治療効果を有する知覚過敏症用組成物が得られることを見いだした。

【0007】またこれら組成物とコラーゲンを組み合わせることで、象牙質知覚過敏の予防および治療に相乗的な効果を示すことを見だし、更に、この知覚過敏症用組成物は、良好な安全性を有し、歯を着色せず、使用感に優れていることより、効果の持続性が長いことを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0008】ハイドロキシアパタイトがエナメル質の微小欠損部に充填されて再石灰化し、う蝕を予防する効果があることは既に知られている（「ハイドロキシアパタイト配合歯磨剤のう蝕予防効果」可児瑞夫；歯科ジャーナル 第39巻 第6号 1994年6月）。またコラーゲンが口腔粘膜刺激の緩和や味を向上させること（特開昭60-48919号公報参照）や、歯肉や歯牙を保護すること（特開昭61-17508号公報参照）も開示されている。しかし、粒子径が $1.0\mu\text{m}$ ～ $5.0\mu\text{m}$ のハイドロキシアパタイトやリン酸三カルシウムが象牙細管を封鎖・石灰化し、セメント質や象牙質に吸着して保護すること、さらにコラーゲンを上記ハイドロキシアパタイトやリン酸三カルシウムと併用することにより、より一層、象牙細管を封鎖・石灰化し、セメント質や象牙質に吸着して保護して知覚過敏症に優れた効果を示すことは、まだ提案されていない。抗菌性ハイドロキシアパタイト及び／又は抗菌性リン酸3カルシウムは、銀、亜鉛、銅から選ばれた少なくとも1つの金属イオンをハイドロキシアパタイト及び／又はリン酸3カルシウムに吸着担持させて得られ、これら抗菌性ハイドロキシアパタイト、抗菌性リン酸3カルシウムの使用は、ハイドロキシアパタイト及びリン酸3カルシウムの上記の作用を示すとともに、その抗菌性により歯牙表面を細菌から保護するので、その効果を増強させる。

【0009】本発明の口腔内組成物に含有されるハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、抗菌性ハイドロキシアパタイト、或いは抗菌性リン酸3カルシウムの含有量は、0.1%以上が好ましい。含有率が0.1%未満であると、歯の脱灰部分や象牙細管にアパタイトが接触しにくくなるため、本発明による効果が充分に得られなくなる。また、ハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、抗菌性ハイドロキシアパタイト、或いは抗菌性リン酸3カルシウムは粒子径が $1.0\mu\text{m}$ ～ $5.0\mu\text{m}$ 、好ましくは $1.0\mu\text{m}$ ～ $2.0\mu\text{m}$ の範囲内で効果がある。この範囲外の粒子径のものを使用しても、象牙細管に対して粒子径が小さすぎたり大きすぎたりするため、象牙細管を閉塞することができず、知覚過敏を治療する効果が低い。また、配合するコラーゲンは不溶性でも可溶性でも良く、その配合量は全重量に対して0.1～10.0%で、好まし

くは0.1～5.0%である。

【0010】本発明の口腔内組成物は、上述のハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、抗菌性ハイドロキシアパタイト、抗菌性リン酸3カルシウム、およびコラーゲンをその他の成分とともに常法に従って配合し、練歯磨剤、液状歯磨剤、粉歯磨剤などの剤型にすることにより調製される。本発明の口腔内組成物には必須成分以外に通常使用される添加剤、例えば、研磨剤、湿潤剤、界面活性剤、香料、甘味料および防腐剤、および各種有効成分などを本発明の効果を妨げず、薬剤学的に許容できる範囲で適宜使用し得る。これらの成分の具体例を下記に示す。

研磨剤；炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、リン酸カルシウム、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、リン酸水素カルシウムなど。

湿潤剤；グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、マルチトールなど。

界面活性剤；アルキル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウムなど。

増粘剤；ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、キタンサンガムなど

防腐剤；安息香酸ナトリウム、メチルパラベン、パラオキシ安息香酸エステル、塩酸アルキルジアミノエチルグリシンなど。

甘味料；サッカリンナトリウム、キシリトール、ステビオサイドなど。

香料；メントール、オレンジ油、スペアミント油、ペパーミント油、レモン油、ユーカリ油、サリチル酸メチルなど。

その他の成分；アラントイン、酢酸トコフェロール、イソプロピルフェノール、 β -グリチルレチン酸、トリクロサン、クロルヘキシジン、デキストラナーゼ、クロロフィル、フラボノイド、トラネキサムサン、ヒノキチオールなど。

【0011】

【発明の実施の形態】以下、実施例1～13に本発明の開示例、実施例14～15に本発明の歯磨組成物使用の実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。なお、各例中の%はいずれも重量%である。

【0012】

【実施例1】 練歯磨剤組成物

炭酸カルシウム	29.0%
ハイドロキシアパタイト	1.0
グリセリン	25.0
プロピレングリコール	10.0

ポリエチレングリコール	6.0
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	1.0
ソルビトール水溶液（70%濃度）	0.2
メチルパラベン	0.1
メントール	0.5
水	26.7
計	100.0

【0013】

〔実施例2〕 練歯磨剤組成物

無水ケイ酸	37.0%
ハイドロキシアパタイト	5.0
グリセリン	20.0
プロピレングリコール	9.0
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	1.0
ソルビトール水溶液（70%濃度）	1.7
メチルパラベン	0.1
メントール	0.8
水	24.9
計	100.0

【0014】

〔実施例3〕 練歯磨剤組成物

リン酸水素カルシウム	20.0%
ハイドロキシアパタイト	10.0
グリセリン	20.0
プロピレングリコール	10.0
ポリエチレングリコール	5.0
ラウリル硫酸ナトリウム	0.8
ヒドロキシエチルセルロース	0.5
コラーゲン	0.1
メチルパラベン	0.1
ソルビトール水溶液（70%濃度）	3.3
水	30.2
計	100.0

【0015】

〔実施例4〕 練歯磨剤組成物

水酸化アルミニウム	11.0%
ハイドロキシアパタイト	35.0
グリセリン	21.8
プロピレングリコール	5.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.6
安息香酸ナトリウム	0.1
ソルビトール水溶液（70%濃度）	4.5
水	21.0
計	100.0

【0016】

〔実施例5〕 練歯磨剤組成物

リン酸三カルシウム	17.0%
ハイドロキシアパタイト	17.0

無水ケイ酸	12.7
グリセリン	11.0
プロピレングリコール	10.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
ブチルパラベン	0.2
ソルビトール水溶液（70%濃度）	5.0
水	26.1
計	100.0

【0017】

〔実施例6〕 練歯磨剤組成物

炭酸カルシウム	35.0%
リン酸三カルシウム	0.1
グリセリン	20.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
ヒドロキシエチルセルロース	1.0
パラオキシ安息香酸エステル	0.1
スペアミント	0.5
ソルビトール水溶液（70%濃度）	6.7
コラーゲン	10.0
水	25.6
計	100.0

【0018】

〔実施例7〕 練歯磨剤組成物

無水ケイ酸	11.0%
リン酸三カルシウム	5.0
グリセリン	22.0
プロピレングリコール	2.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
カルボキシメチルセルロース	1.2
カラギナン	0.8
メチルパラベン	0.1
メントール	0.6
ソルビトール水溶液（70%濃度）	16.7
水	39.6
計	100.0

【0019】

〔実施例8〕 練歯磨剤組成物

リン酸水素カルシウム	20.0%
リン酸三カルシウム	14.0
グリセリン	19.6
プロピレングリコール	10.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
カラギナン	0.4
パラオキシ安息香酸エステル	0.1
スペアミント	0.6
ソルビトール水溶液（70%濃度）	8.4
水	25.9
計	100.0

【0020】

〔実施例9〕 練歯磨剤組成物

リン酸三カルシウム	20.0%
リン酸水素カルシウム	20.0
グリセリン	27.0
ポリエチレングリコール	3.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
キタンサンガム	0.5
コラーゲン	1.0
メチルパラベン	0.1
メントール	0.5
ソルビトール水溶液（70%濃度）	10.7
水	16.2
計	100.0

【0021】

〔実施例10〕 練歯磨剤組成物

リン酸三カルシウム	35.0%
水酸化アルミニウム	10.0
グリセリン	20.0
プロピレングリコール	5.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
カラギナン	0.3
メチルパラベン	0.1
メントール	0.6
ソルビトール水溶液（70%濃度）	2.0
水	26.0
計	100.0

【0022】

〔実施例11〕 液状歯磨剤組成物

ハイドロキシアパタイト	0.1%
エチルアルコール	10.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
グリセリン	2.0
メントール	0.4
ソルビトール水溶液（70%濃度）	16.5
コラーゲン	0.1
水	69.9
計	100.0

【0023】〔実施例12〕 抗菌性ハイドロキシアパタイトを含有した練歯磨剤組成物

(1) 抗菌性ハイドロキシアパタイトの製造

100mlの蒸留水にハイドロキシアパタイト10.0g、硝酸銀0.2gを加え、攪拌する。生成物を蒸留水で良く

洗い、乾燥し、銀を約1%含有した抗菌性ハイドロキシアパタイトを得た。

【0024】(2) 練歯磨剤組成物の製造

前述の抗菌性ハイドロキシアパタイトを用いて、次の組成の練歯磨剤組成物を得た。

炭酸カルシウム	29.0%
抗菌性ハイドロキシアパタイト	1.0
グリセリン	25.0
プロピレングリコール	10.0
ポリエチレングリコール	6.0
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	1.0
ソルビトール水溶液（70%濃度）	0.2
メチルパラベン	0.1

メントール
水

0.5
26.7

計 100.0

【0025】〔実施例13〕 抗菌性リン酸三カルシウムを含有した練歯磨組成物

(1) 抗菌性リン酸三カルシウムの製造

500mlの蒸留水にリン酸三カルシウム50.0g、硝酸銅1.0g、硝酸亜鉛6.9gを加え、攪拌する。生成物を

リン酸水素カルシウム
抗菌性リン酸三カルシウム
グリセリン
プロピレングリコール
ラウリル硫酸ナトリウム
カラギナン
パラオキシ安息香酸エステル
スペアミント
ソルビトール水溶液（70%濃度）
水

20.0%
14.0
19.6
10.0
1.0
0.4
0.1
0.6
8.4
25.9

計 100.0

【0027】〔実施例14〕 象牙細管に対する接着効果試験

(1) ハイドロキシアパタイト使用の場合

実施例2の歯磨剤を用いて、象牙細管に対する接着効果試験を行った。ヒトの下顎奥歯を被検歯とした。舌側のエナメル質表面をモデルトリマー削除し、注水下で#400、#600のエメリー紙で平滑な象牙表面になるように研磨した。表面を研磨した後、脱灰液（0.1M乳酸、500mg/lハイドロキシアパタイト、pH4.8に調製）に浸漬し、37℃で30時間放置した。蒸留水で洗浄後、乾燥して被検歯とした。

【0028】比較のため、粒子径が1.0μm未満、1.0～5.0μm（平均粒径2.0μm）、5.0μm超の粒径のハイドロキシアパタイト粉末を用いて歯磨剤2の組成の歯磨剤をそれぞれ作成し、歯磨剤と人工唾液を用いて、歯磨剤が10重量%であるスラリーを調製した。被検歯を37℃で10時間スラリー中に放置した。蒸留水で洗浄後、室温で乾燥させ、象牙質表面を常法に従って金コーティングして走査型電子顕微鏡（以下SEM）で観察した。

【0029】図1と図2に表面観察の写真を示す。図1のaは、ハイドロキシアパタイトを含まないでその他の組成は実施例2と同じ歯磨剤（ブランク）を使用した場合のSEM観察写真結果である。表面の孔は、象牙細管である。図1のbは、1.0μm未満のハイドロキシアパタイト粉末を用いた実施例2の歯磨剤を使用した場合の実験結果であるが、この写真から、1.0μm未満のハイドロキシアパタイトでは、象牙細管の封鎖があまり進行していないことがわかった。図1のcは、1.0～5.0μm（平均粒径2.0μm）のハイドロキシアパタイト粉末の歯磨剤を使用した場合の実験結果で、表面の象牙細管

蒸留水で良く洗い、乾燥し、銅を約0.5%、亜鉛を約3.0%含有した抗菌性リン酸三カルシウムを得た。

【0026】(2) 練歯磨組成物の製造

前述の抗菌性リン酸三カルシウムを用いて、次の組成の練歯磨き組成物を得た。

が封鎖され、象牙質表面が均一かつ緻密にハイドロキシアパタイトの沈着物で覆われていることがわかった。

【0030】図2のaは、5.0μm以上のハイドロキシアパタイト粉末を使用した場合であるが、象牙細管の封鎖があまり進行していない。また図2のbは、1.0～5.0μm（平均粒径2.0μm）のハイドロキシアパタイト粉末を用いた実施例2の歯磨剤にコラーゲンを1.0%添加した歯磨剤を使用した場合の実験結果で、このように、1.0～5.0μmのハイドロキシアパタイト粉末とコラーゲンを組み合わせて配合した場合、象牙細管の閉鎖が最も良好であった。

【0031】(2) リン酸三カルシウム使用の場合
実施例8の歯磨剤を使用して、前述の試験と同様な試験を行った。図3と図4に試験後の表面観察の写真を示す。図3のaは、リン酸三カルシウムを含まないで、その他の組成は実施例8と同じ歯磨剤（ブランク）を使用した場合のSEM観察写真結果である。表面の孔は、象牙細管である。図3のbは、1.0μm未満のリン酸三カルシウム粉末を用いた実施例8の歯磨剤を使用した場合の実験結果であるが、この写真から、1.0μm未満のリン酸三カルシウムでは、象牙細管の封鎖がほとんど進行していないことがわかった。図3のcは、1.0～5.0μm（平均粒径2.0μm）のリン酸三カルシウム粉末の歯磨剤を使用した場合の実験結果で、表面の象牙細管の曝露部分がほぼ修復され、象牙質表面がリン酸三カルシウムの沈着物で覆われていた。

【0032】図4のaは、5.0μm以上のリン酸三カルシウム粉末を使用した場合であるが、象牙細管の封鎖がほとんど進行していない。また図4のbは、1.0～5.0μm（平均粒径2.0μm）のリン酸三カルシウム粉末を用いた実施例8の歯磨剤にコラーゲンを5.0%使用した

場合の実験結果で、このように、1.0～5.0 μm のリン酸三カルシウム粉末とコラーゲンを組み合わせて配合した場合、最も良好な結果が得られた。

【0033】〔実施例15〕 知覚過敏性に対する有効性の評価

(1) ハイドロキシアパタイト使用の場合

30名の被験者を対象に、実施例2に開示された歯磨剤により、1日2回以上のブラッシングをアトランダムに行わせた。それら被験者の120歯を被験歯として、使用前と使用後1週間、2週間、1ヶ月目の気銃刺激、水銃刺激、擦過刺激に対する反応を、以下に示す検査スコ

アに当てはめて評価した。なお、1.0～5.0 μm の粒子径のハイドロキシアパタイトを使用した。

スコア 評価基準

0 …… 疼痛がない

1 …… 軽い疼痛

2 …… 強い疼痛

得られた検査スコアとスコアの変動をまとめたのが表1である。すなわち、本歯磨剤使用により、刺激に対し有効に働くことがわかった。

【0034】

【表1】

知覚過敏に対する有効性（ハイドロキシアパタイト使用時）

検査項目	使用前、使用後の臨床検査スコア			
	使用前	1週間後	2週間後	1ヶ月後
気銃刺激	3.90±4.95	2.10±2.24	1.56±2.10	1.02±1.02
水銃刺激	2.82±3.95	2.50±2.14	1.46±2.10	0.92±1.82
擦過刺激	2.90±2.95	2.40±1.94	1.96±2.10	1.42±1.62

【0035】(2) リン酸三カルシウム使用の場合

30名の被験者を対象に、実施例8に開示された歯磨剤により、1日2回以上のブラッシングをアトランダムに行わせた。それら被験者の120歯を被験歯として、使用前と使用後1週間、2週間、1ヶ月目の気銃刺激、水銃刺激、擦過刺激に対する反応を、前述と同様の検査ス

コアに当てはめて評価したものを表2に示す。なお、1.0～5.0 μm の粒子径のリン酸三カルシウムを使用した。

【0036】

【表2】

知覚過敏に対する有効性（リン酸三カルシウム使用時）

検査項目	使用前、使用後の臨床スコア			
	使用前	1週間後	2週間後	1ヶ月後
気銃刺激	4.40±4.74	2.61±3.51	2.06±2.85	1.52±1.72
水銃刺激	3.22±4.13	2.91±3.12	1.96±2.74	1.62±1.92
擦過刺激	3.55±3.15	3.02±2.54	2.46±2.41	1.72±1.31

【0037】実施例14、15の結果より、粒子径が1.0 μm ～5.0 μm のハイドロキシアパタイト、及びリン酸三カルシウムが象牙質知覚過敏症に有効であり、特にハイドロキシアパタイトが、そしてコラーゲンを併用することにより、より一層の有効性が増すことが示された。

【0038】

【発明の効果】本発明によれば、象牙質知覚過敏症を有効に予防、治療するとともに象牙質周辺を強化するのに優れた効果を有する知覚過敏症用組成物を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1の(a)は、ハイドロキシアパタイトを含まない歯磨剤（ブランク）を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×2000）である。図1の(b)は、1.0 μm未満のハイドロキシアパタイト粉末を用いた歯磨剤を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×20

00）である。図1の(c)は、1.0 μm～5.0 μm のハイドロキシアパタイト粉末を用いた歯磨剤を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×2000）である。

【図2】図2の(a)は、5.0 μm以上のハイドロキシアパタイト粉末を用いた歯磨剤を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×2000）である。図2の(b)は、1.0 μm～5.0 μmのハイドロキシアパタイト粉末を用いた歯磨剤にコラーゲンを添加した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×2000）である。

【図3】図3の(a)は、リン酸三カルシウムを含まない歯磨剤（ブランク）を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×2000）である。図3の(b)は、1.0 μm未満のリン酸三カルシウム粉末を用いた歯磨剤を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×2000）である。図3の(c)は、1.0 μm～5.0 μmのリン酸三カルシウム粉末を用いた歯磨剤を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（×2000）である。

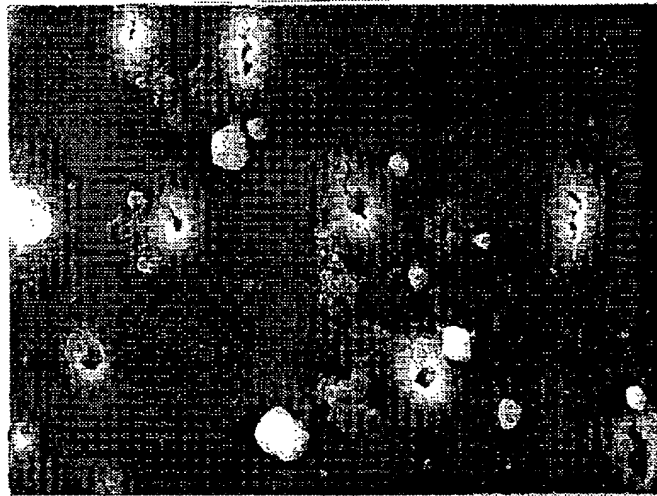
【図4】図4の（a）は、5.0 μm 以上のリン酸3カルシウム粉末を用いた歯磨剤を使用した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（ $\times 2000$ ）である。図4の（b）は、

1.0 μm ～5.0 μm のリン酸3カルシウム粉末を用いた歯磨剤にコラーゲンを添加した場合の歯牙質組織の顕微鏡写真（ $\times 2000$ ）である。

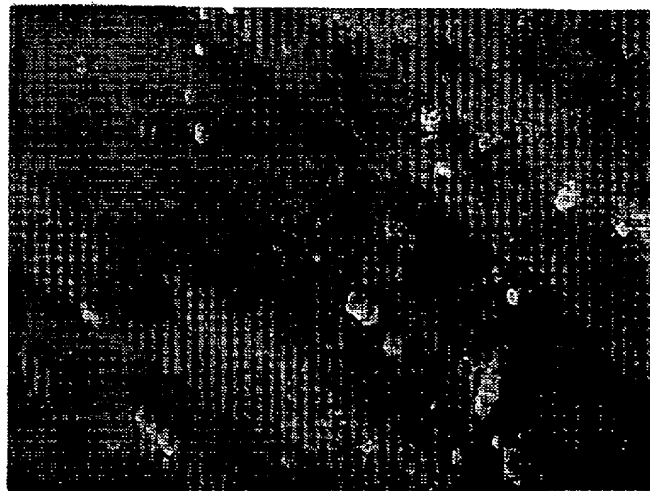
【図2】

図面代用写真

(a)



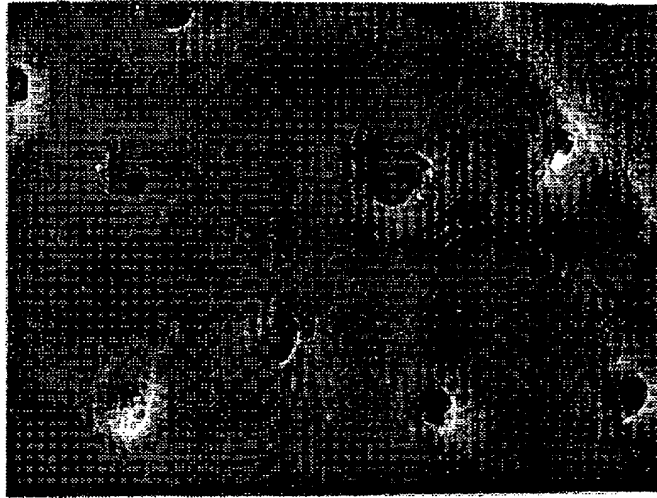
(b)



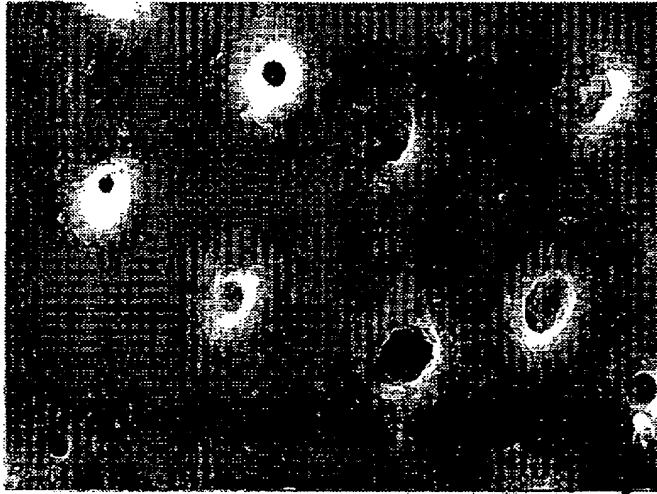
【图1】

图而代用写真

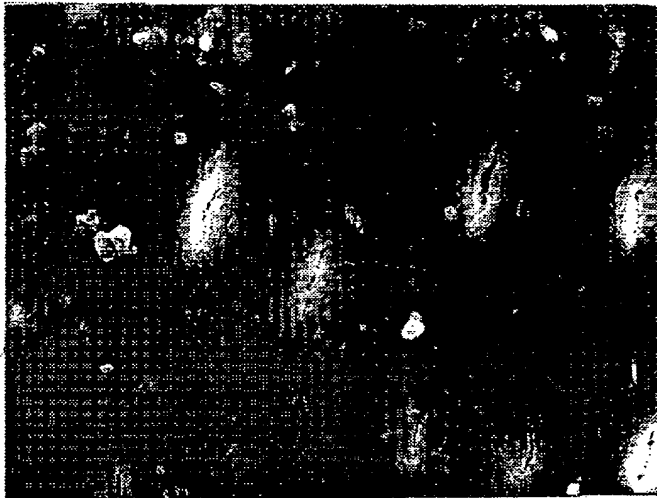
(a)



(b)



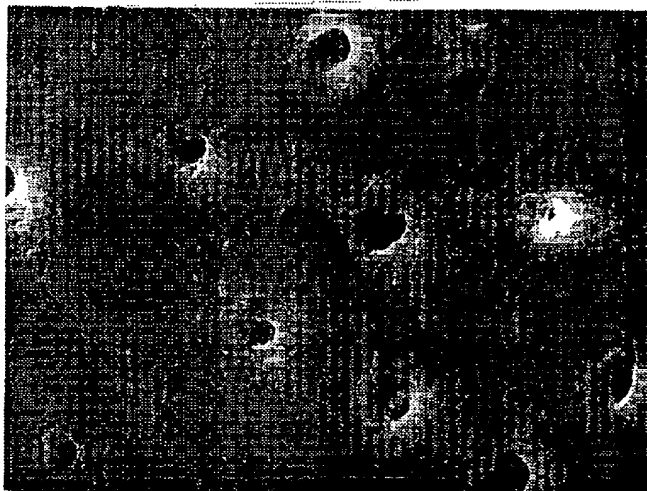
(c)



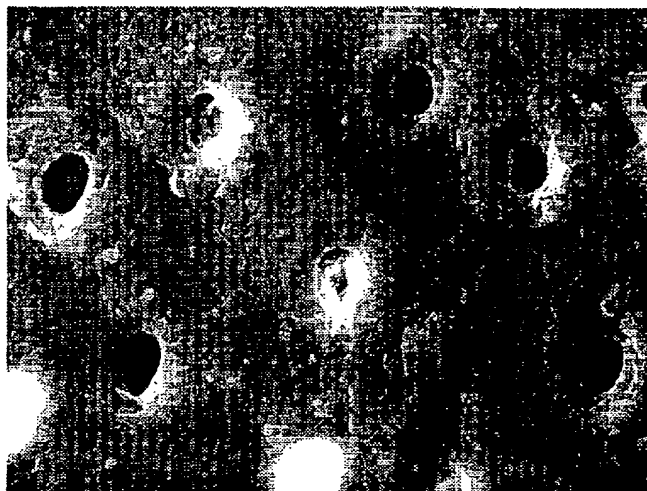
【図3】

図面代用写真

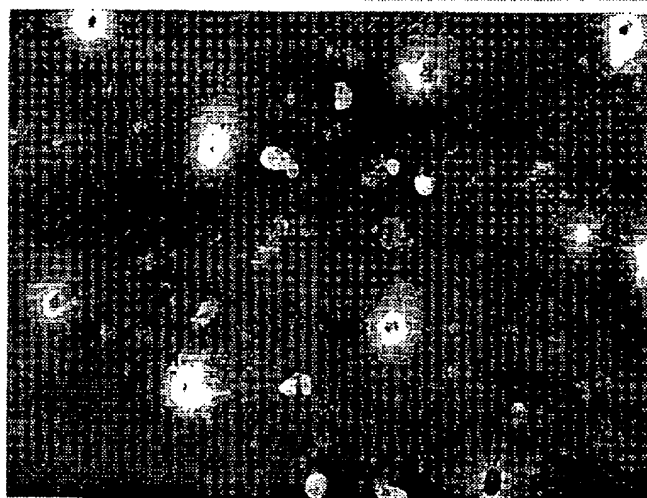
(a)



(b)



(c)



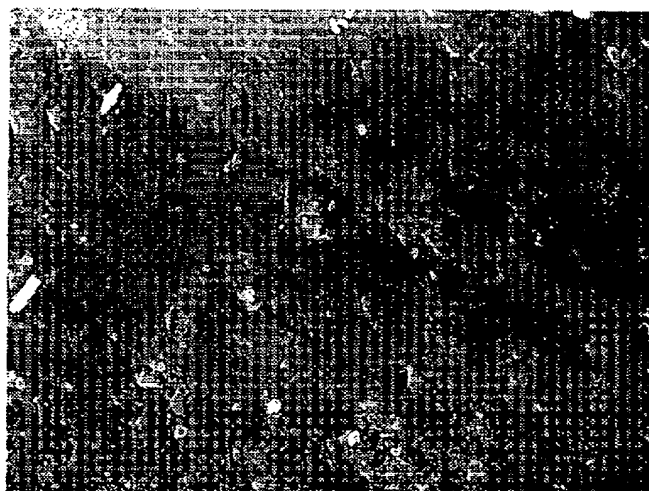
【図4】

図面代用写真

(a)



(b)



(19) Japanese Patent Office (JP)

(11) Kokai No.: 10[1998]-17499

(12) Kokai Patent Gazette (A)

(43) Kokai Date: January 20, 1998

EARLY DISCLOSURE
[Unexamined Patent Application]

(51)	Intl. Cl. ⁶ :	Identification Code:	Office Ref.:	F1	Technology Display Location
	A 61 K 7/16 33/42	ACK		A 61 K 7/16 33/42	ACK

No Examination Requested

Number of Claims: 5 FD (total: 12 pages)

(21) Application No.: 8[1996]-194,088

(22) Application Date: July 5, 1996

(71) Applicant: 000130776
Sangi Co., Ltd.
11-6, 3-chome, Tsukiji
Chuo-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: S. Sakuma
Sangi Co., Ltd.
11-6, 3-chome, Tsukiji
Chuo-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: K. Atsumi
Sangi Co., Ltd.
11-6, 3-chome, Tsukiji
Chuo-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: T. Watanasbe
Sangi Co., Ltd.
11-6, 3-chome, Tsukiji
Chuo-ku, Tokyo-to

(74) Authorized Agent: H. Kuahara, Patent Attorney

(54) **[Title of the Invention]**

COMPOSITIONS FOR HYPERESTHESIA

(57) **[Abstract]**

[Subject] Prevention and treatment of dentin hyperesthesia.

[Solution Means] Compositions for hyperesthesia for the effective prevention and treatment of dentin hyperesthesia, which contain particulate substances with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm of hydroxyapatite, tricalcium phosphate, or hydroxyapatite or tricalcium phosphate carrying at least one metal ion selected from among a group consisting of silver, zinc.

[Scope of the Patent Claims]

[Claim 1] Compositions for hyperesthesia characterized by the fact that they contain at least hydroxyapatite with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm .

[Claim 2] Compositions for hyperesthesia characterized by the fact that they contain at least tricalcium phosphate with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm

[Claim 3] Compositions for hyperesthesia as described in Claim 1 or Claim 2, characterized by the fact that they contain collagen in the amount of 0.1-10.0%

[Claim 4] Compositions for hyperesthesia as described in Claim 1, characterized by the fact that the hydroxyapatite carries at least one metal ion selected from a group consisting of silver, zinc, and copper

[Claim 5] Compositions for hyperesthesia as described in Claim 2, characterized by the fact that the tricalcium phosphate carries at least one metal ion selected from a group consisting of silver, zinc, and copper

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Fields of Industrial Application] The present invention pertains to compositions for hyperesthesia that can be used to effectively prevent and treat dentin hyperesthesia and that are useful for strengthening the periphery of the dentin.

[0002]

[Conventional Technology] The sometimes sharp, electric shock-like pain felt in a tooth when a cold or hot drink or a sweet or sour food is present in the mouth is believed to be attributed to stimulation of the nerve via the dentin. The dentin itself is penetrated by many microtubules in which tissue fluids are present. It is believed that when the dentin is exposed, the dental pain mentioned above is caused by stimulation of the sensory nerve present near the boundary of the dental pulp and the dentin. This stimulation can be induced by anything that can move the tissue fluids present in the dentin microtubules. Therefore, mechanical or temperature stimulation, and stimulation induced by sweetness, sourness, or even a change in osmotic pressure can induce pain via the dentin. For example, eating, drinking, brushing the teeth with a toothbrush, or exercises can induce pain and thus interfere considerably with our daily life.

Hyperesthesia at the neck of a tooth due to abrasive wear of the tooth caused by inappropriate brushing with a toothbrush or deficiency of the enamel or cementum caused by erosion and hyperesthesia of the dental root surface caused by receding gingival tissue due to erroneous use of a toothbrush have been documented. With the recent increase in the age of our population and the tendency to try and preserve teeth with pulp, instances of dentin hyperesthesia induced by receding gingival tissue or exposure of the root of the

tooth are on the increase.

[0003] The purpose of the current treatment method for dentin hyperesthesia is to prevent the movement of liquids in the dentin microtubules. Methods for cutting off external stimulation by a drug include (1) a method involving mechanical coating of the exposed dentin surface or plugging of the dentin microtubules, (2) a method involving promoting calcification in the dentin microtubules for the purpose of plugging the tubules, and (3) a method involving the degenerative coagulation of dentinoblasts. (1) involves filling with a glass ionomer cement, coating with silicone, coating with potassium oxalate, etc. (2) involves coating with zinc chloride, paraform, strontium chloride, etc. And (3) involves coating with sodium fluoride, etc. Toothpastes with blended-in agents that are useful for dentin hyperesthesia have been investigated and developed because any therapeutic method for dentin hyperesthesia that involves the use of a toothpaste is bound to be simple and convenient with regard to daily life. Although irritating pain is of concern, daily brushing is nevertheless necessary, because if the teeth are not brushed, the frequency of occurrence of erosion of the dental root surface due to exposure of the dentin will increase and gum diseases and deterioration will occur.

[0004] Toothpastes suitable for hyperesthesia include, for example, toothpaste with blended-in aluminum lactate and aluminum fluoride (T. Uchida et al., *Kodai Shishi [Dental Journal of Hiroshima University]*, 7, 152-158, 1975), toothpaste with blended-in strontium chloride (S. Uchida et al., *Nichishi Shushi [Dental Weekly of Japan]*, 22, 468-491, 1980), toothpaste with a blended-in aluminum compound (T. Nakamura et al., *Nippon Shika Hyoron [Japanese Dental Review]*, 535, 263-269, 1987), toothpaste containing aluminum lactate (E. Komeda et al., *Nichi Shiho Shi [Japanese Journal of*

Preventive Dentistry], 33, 1,070-1,077, 1990), toothpaste containing zinc sulfate and aluminum chloride (K. Hori et al., *Nippon Shika Hyoron [Japanese Dental Review]*, 568, 237-243, 1990), toothpaste with blended-in potassium nitrate (T. Nagata et al., *Nichishi Shushi [Dental Weekly of Japan]*, 34, 465-471, 1992), and so on.

[0005]

[Problems to be Solved by the Invention] These toothpastes, however, have the following shortcomings: irritation of the pulp or gingival tissue, staining of the teeth, non-persistent efficacy, insufficient efficacy, etc., and thus are not altogether satisfactory. In addition, brushing can cause abrasive damage not only to the tooth surface but also to the gingival tissue. Dentin and cementum are not as strong as enamel and thus are more vulnerable to abrasive wear and erosion by acids. Therefore, when hyperesthesia appears, the dental root must be protected in addition to the treatment. None of the toothpastes mentioned serves to protect the dental root.

[0006]

[An Approach to Solving the Problems] In order to achieve the aforementioned goals, we carried out extensive studies on compositions for hyperesthesia with high preventive and therapeutic effects on dentin hyperesthesia and with excellent therapeutic effect on dental root erosion and found that compositions for hyperesthesia with excellent preventive and therapeutic effects on dentin hyperesthesia could be obtained using hydroxyapatite, antibacterial hydroxyapatite, tricalcium phosphate, or antibacterial tricalcium phosphate particles with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm .

[0007] We also found that blending collagen into the compositions could synergistically increase the preventive and therapeutic effects on dentin hyperesthesia.

Moreover, these compositions for hyperesthesia were found to be safe, did not stain the teeth, gave an excellent "feeling", and had a persistent effect. These findings led to the development of the present invention.

[0008] It has been shown that hydroxyapatite can be used to fill minute defects in the enamel and bring about recalcification to prevent erosion (see "Erosion-preventing effect of toothpaste with blended-in hydroxyapatite" M. Kaji, *Shika Journal [Journal of Dentistry]*, Vol. 39, No. 6, June 1994). It has also been demonstrated that collagen can moderate irritation of the oral mucosae and improve the sense of taste (see Japanese Patent Publication No. 60[1985]-48,919), and it can also protect the gingivae and teeth (see Japanese Patent Publication No. 61[1986]-17,508). The findings that hydroxyapatite and tricalcium phosphate with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm can seal and calcify the dentin microtubules and adhere to the cementum and dentin to protect them, and that the concomitant use of collagen with the aforementioned hydroxyapatite or tricalcium phosphate can further enhance their preventive and therapeutic effects on hyperesthesia by promoting the sealing and calcification of the dentin microtubules as well as adhesion to the cementum and dentin for their protection have not been reported. Antibacterial hydroxyapatite and/or antibacterial tricalcium phosphate can be obtained by allowing hydroxyapatite and/or tricalcium phosphate to adsorb and carry at least one metal ion selected from among silver, zinc, and copper, and the use of antibacterial hydroxyapatite or antibacterial tricalcium phosphate can not only realize the effects of hydroxyapatite and tricalcium phosphate mentioned above but, due to their antibacterial function, can also enhance these effects by protecting the tooth surface from bacteria.

[0009] The content of hydroxyapatite, tricalcium phosphate, antibacterial

hydroxyapatite, or antibacterial tricalcium phosphate in the intraoral cavity compositions of the present invention is preferably greater than 0.1%. If the content is less than 0.1%, contact between the apatite and decalcified part of the tooth or the dentin microtubules becomes difficult and thus the effect of the present invention can not be satisfactorily achieved. In addition, hydroxyapatite, tricalcium phosphate, antibacterial hydroxyapatite, or antibacterial tricalcium phosphate can produce the effects of the present invention when their particle diameters are within the range of 1.0-5.0 μm , and preferably 1.0-2.0 μm . When the particle sizes used are out of the ranges mentioned above, the particles will either be too small or too large with respect to the dentin microtubules and thus will not be able to seal the dentin microtubules. As a result, the therapeutic effect on hyperesthesia will be reduced. Furthermore, the collagen for use in blending can be soluble or insoluble and the amount blended with respect to the total weight should be in the range of 0.1-10.0%, and preferably 0.1-5.0%.

[0010] The intraoral cavity compositions of the present invention can be obtained by blending the aforementioned hydroxyapatite, tricalcium phosphate, antibacterial hydroxyapatite, or antibacterial tricalcium phosphate with other toothpaste components and preparing the mixture into a paste, liquid, or powder by means of known procedures. In addition to the necessary components, other commonly used additives such as a polishing agent, wetting agent, surfactant, perfume, sweetener, preservative, various effective components, etc., may be suitably added to the intraoral cavity compositions of the present invention in an amount that will not interfere with the effect of the present invention and is within the pharmacologically permissible range. Concrete examples of these components are given below.

Polishing Agent: calcium carbonate, calcium pyrophosphate, calcium phosphate, silicic anhydride, aluminum silicate, aluminum hydroxide, calcium hydrogen phosphate, etc.

Wetting Agent: glycerin, sorbitol, propylene glycol, polyethylene glycol, dipropylene glycol, maltitol, etc.

Surfactant: alkyl sulfates, alkyl benzenesulfonates, sucrose fatty acid esters, lauryl sodium sulfate, etc.

Viscosity Increasing Agent: hydroxyethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, carrageenan, carboxyvinyl polymers, sodium polyacrylate, xanthan gum, etc.

Preservative: sodium benzoate, methylparaben, para-hydroxybenzoic acid ester, alkyl diaminoethyl glycine hydrochloride, etc.

Sweetener: saccharin sodium, xylitol, stevioside, etc.

Perfume: menthol, orange oil, spearmint oil, peppermint oil, lemon oil, eucalyptus oil, methyl salicylate, etc.

Other Components: allantoin, tocopherol acetate, isopropyl phenol, β -glycyrrhizinic acid, triclosan, chlorhexidine, dextranase, chlorophyll, flavonoid, Triclosan, hinokitiol, etc.

[0011]

[Embodiment of Implementation of the Invention] The present invention will now be explained in more detail by giving actual examples of the present invention in Actual Examples 1-13 and actual examples of the use of the toothpaste compositions of the present invention in Actual Examples 14-15. However, the present invention is not limited to the actual examples given below. "%" used in each example represents "% by

weight".

[0012]

[Actual Example 1]

Toothpaste Composition

calcium carbonate	29.0%
hydroxyapatite	1.0
glycerin	25.0
propylene glycol	10.0
polyethylene glycol	6.0
lauryl sodium sulfate	0.5
hydroxyethyl cellulose	1.0
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	0.2
methylparaben	0.1
menthol	0.5
water	26.7
<hr/>	
Total	100.0

[0013]

[Actual Example 2]

Toothpaste Composition

silicic anhydride	37.0%
hydroxyapatite	5.0
glycerin	20.0
propylene glycol	9.0

lauryl sodium sulfate	0.5
hydroxyethyl cellulose	1.0
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	1.7
methylparaben	0.1
menthol	0.8
mater	24.9

Total 100.0

[0014]

[Actual Example 3]

Toothpaste Composition

calcium hydrogen phosphate	20.0%
hydroxyapatite	10.0
glycerin	20.0
propylene glycol	10.0
polyethylene glycol	5.0
lauryl sodium sulfate	0.8
hydroxyethyl cellulose	0.5
collagen	0.1
methylparaben	0.1
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	3.3
water	30.2

Total 100.0

[0015]

[Actual Example 4]

Toothpaste Composition

aluminum hydroxide	11.0%
hydroxyapatite	35.0
glycerin	21.8
propylene glycol	5.0
lauryl sodium sulfate	1.6
sodium benzoate	0.1
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	4.5
water	21.0
<hr/>	
Total	100.0

[0016]

[Actual Example 5]

Toothpaste Composition

tricalcium phosphate	17.0%
hydroxyapatite	17.0
silicic anhydride	12.7
glycerin	11.0
propylene glycol	10.0
lauryl sodium sulfate	1.0
butylparaben	0.2
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	5.0

water	26.1
	<hr/>
	Total 100.0

[0017]

[Actual Example 6]

Toothpaste Composition

calcium carbonate	35.0%
tricalcium phosphate	0.1
glycerin	20.0
lauryl sodium sulfate	1.0
hydroxyethyl cellulose	1.0
para-oxybenzoic acid ester	0.1
spearmint	0.5
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	6.7
collagen	10.0
water	25.6
	<hr/>
	Total 100.0

[0018]

[Actual Example 7]

Toothpaste Composition

silicic anhydride	11.0%
tricalcium phosphate	5.0
glycerin	22.0

propylene glycol	2.0
lauryl sodium sulfate	1.0
carboxymethyl cellulose	1.2
carrageenan	0.8
methylparaben	0.1
menthol	0.6
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	16.7
water	39.6

Total 100.0

[0019]

[Actual Example 8]

Toothpaste Composition

calcium hydrogen phosphate	20.0%
tricalcium phosphate	14.0
glycerin	19.6
propylene glycol	10.0
lauryl sodium sulfate	1.0
carrageenan	0.4
para-hydroxybenzoic acid ester	0.1
spearmint	0.6
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	8.4
water	25.9

Total 100.0

[0020]

[Actual Example 9]

Toothpaste Composition

tricalcium phosphate	20.0%
calcium hydrogen phosphate	20.0
glycerin	27.0
propylene glycol	3.0
lauryl sodium sulfate	1.0
xanthan gum	0.5
collagen	1.0
methylparaben	0.1
menthol	0.5
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	10.7
water	16.2

Total 100.0

[0021]

[Actual Example 10]

Toothpaste Composition

tricalcium phosphate	35.0%
aluminum hydroxide	10.0
glycerin	20.0
propylene glycol	5.0

lauryl sodium sulfate	1.0
carrageenan	0.3
methylparaben	0.1
menthol	0.6
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	2.0
water	26.0

Total 100.0

[0022]

[Actual Example 11]

Toothpaste Composition

hydroxyapatite	0.1%
ethyl alcohol	10.0
lauryl sodium sulfate	1.0
glycerin	2.0
menthol	0.4
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	16.5
collagen	0.1
water	69.9

Total 100.0

[0023]

[Actual Example 12]

Toothpaste Composition Containing Antibacterial Hydroxyapatite

(1) Preparation of Antibacterial Hydroxyapatite

10.0 g of hydroxyapatite and 0.2 g of silver nitrate are added to 100 mL of distilled water with stirring. The product that forms is washed thoroughly with distilled water and dried to obtain antibacterial hydroxyapatite containing about 1% of silver.

[0024]

(2) Preparation of a Toothpaste Composition

The aforementioned antibacterial hydroxyapatite was used to prepare a toothpaste composition with the ingredients given below.

calcium carbonate	29.0%
antibacterial hydroxyapatite	1.0
glycerin	25.0
propylene glycol	10.0
polyethylene glycol	6.0
lauryl sodium sulfate	0.5
hydroxyethyl cellulose	1.0
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	0.2
methylparaben	0.1
menthol	0.5
water	26.7
<hr/>	
Total 100.0	

[0025]

[Actual Example 13]

Toothpaste Composition Containing Antibacterial Tricalcium Phosphate

(1) Preparation of Antibacterial Tricalcium Phosphate

50.0 g of tricalcium phosphate, 1.0 g of copper nitrate, and 6.9 g of zinc nitrate are added to 500 mL of distilled water with stirring. The product that forms is washed thoroughly with distilled water and dried to obtain antibacterial tricalcium phosphate containing about 0.5% of copper and about 3.0% of zinc.

[0026]

(2) Preparation of a Toothpaste Composition

The aforementioned antibacterial tricalcium phosphate was used to prepare a toothpaste composition with the ingredients given below.

calcium hydrogen phosphate	20.0%
antibacterial tricalcium phosphate	14.0
glycerin	19.6
propylene glycol	10.0
lauryl sodium sulfate	1.0
carrageenan	0.4
para-hydroxybenzoic acid ester	0.1
spearmint	0.6
aqueous sorbitol solution (70% concentration)	8.4
water	25.9
<hr/>	
Total 100.0	

[0027]

[Actual Example 14]

Bonding Efficacy Test for Dentin Microtubules

(1) For the Use of Hydroxyapatite

The toothpaste of Actual Example 2 was used to carry out a bonding efficacy test for dentin microtubules. A human lower molar was used as the test tooth. The enamel surface on the lingual side was subjected to scraping with an X-acto-type knife and then polished with #400 and #600 emery paper under running water to obtain a smooth dentin surface. After the surface was polished, the tooth was immersed in a decalcification solution (0.1 M lactic acid, 500 mg/L hydroxyapatite, adjusting the pH to 4.8) and allowed to stand at 37°C for 30 hours. The tooth was then washed with distilled water, dried, and used as the test tooth.

[0028] For the purpose of comparison, hydroxyapatite powder with particle diameters of less than 1.0 μm , in the range of 1.0-5.0 μm (average particle diameter 2.0 μm), or greater than 5.0 μm were used to prepare toothpastes with the composition of Toothpaste 2. These toothpastes and artificial saliva were used to obtain slurries that contained 10% by weight of the toothpaste. The test tooth was placed in these slurries at 37°C for 10 hours. After being washed with distilled water, the test tooth was dried at room temperature. The dentin surface was gold-coated using a conventional procedure and examined under a scanning electron microscope (to be called SEM hereafter).

[0029] Photos of the examined surfaces are shown in Figures 1 and 2. "(a)" of Figure 1 is an SEM photomicrograph obtained when the toothpaste (blank) that had the same composition as that of Actual Example 2 but contained no hydroxyapatite was used. The pores seen on the surface are dentin microtubules. "(b)" of Figure 1 shows the test results obtained when the toothpaste of Actual Example 2 containing hydroxyapatite powder with particle diameters of less than 1.0 μm was used. It can be seen from these

photos that when the hydroxyapatite with particle sizes of less than 1.0 μm was used, sealing of the dentin microtubules did not really progress. "(c)" of Figure 1 shows the test results obtained when the toothpaste containing hydroxyapatite powder with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm (average diameter 2.0 μm) was used and indicates that the dentin microtubules on the surface were sealed and that the dentin surface was coated uniformly and densely by a sediment of hydroxyapatite.

[0030] "(a)" of Figure 2 shows the test results obtained when the toothpaste containing hydroxyapatite powder with particle diameters of greater than 5.0 μm was used and indicates that the sealing of the dentin microtubules did not really progress. "(b)" of Figure 2 shows the test results obtained when the toothpaste of Actual Example 2 containing hydroxyapatite powder with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm (average particle diameter 2.0 μm) and also containing 1.0% of collagen was used. It can be seen that the sealing of the dentin microtubules was best when a combination of hydroxyapatite with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm and collagen was used.

[0031]

(2) For the Use of Tricalcium Phosphate

The toothpaste of Actual Example 8 was used to carry out the same test as described above. Photomicrographs of the examined surfaces are shown in Figures 3 and 4. "(a)" of Figure 3 is an SEM photomicrograph obtained when the toothpaste (blank) that had the same composition as that of Actual Example 8 but contained no tricalcium phosphate was used. The pores seen on the surface are dentin microtubules. "(b)" of Figure 3 shows the test results obtained when the toothpaste of Actual Example 8 containing tricalcium phosphate powder with particle diameters of less than 1.0 μm was

used. It can be seen from these photomicrographs that with the tricalcium phosphate with particle sizes of less than 1.0 μm , there was almost no progress in the sealing of the dentin microtubules. "(c)" of Figure 3 shows the test results obtained when the toothpaste containing tricalcium phosphate powder with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm (average diameter 2.0 μm) was used and indicates that the exposed area of the dentin microtubules on the surface was almost completely repaired and the dentin surface was coated by a sediment of tricalcium phosphate.

[0032] "(a)" of Figure 4 shows the test results obtained when the toothpaste containing tricalcium phosphate powder with particle diameters of greater than 5.0 μm was used and indicates that there was almost no progress in the sealing of the dentin microtubules. "(b)" of Figure 4 shows the test results obtained when the toothpaste of Actual Example 8 containing tricalcium phosphate powder with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm (average particle diameter 2.0 μm) and also containing 5.0% of collagen was used. It can be seen that the sealing of the dentin microtubules was best when a combination of tricalcium phosphate with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm and collagen was used.

[0033]

[Actual Example 15]

Evaluation of Efficacy Against Hyperesthesia

(1) For the Use of Hydroxyapatite

30 test subjects were asked to brush their teeth at least twice a day at random using the toothpaste shown in Actual Example 2. 120 teeth of these test subjects were used as the test teeth and their response to air gun stimulation, water gun stimulation, and

abrasion stimulation were evaluated before, and one week, two weeks, and one month after the use of the toothpaste according to the test scores given below. The hydroxyapatite used had particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm .

<u>Score</u>	<u>Evaluation Standard</u>
0	no pain
1	mild pain
2	severe pain

The test scores obtained and the shift in the score are summarized in Table 1. The results indicate that the use of the toothpaste of the present invention was effective against the various stimulations used.

[0034]

[Table 1]

TABLE 1. EFFICACY AGAINST HYPERESTHESIA (AT THE TIME OF USE OF HYDROXYAPATITE)

Test Item	Clinical Test Score Before and After Use			
	before use	one week after	two weeks after	one month after
air gun stimulation	3.9 ± 4.95	2.10 ± 2.24	1.56 ± 2.10	1.02 ± 1.02
water gun stimulation	2.82 ± 3.95	2.50 ± 2.14	1.46 ± 2.10	0.92 ± 1.82
stimulation by abrasion	2.90 ± 2.95	2.40 ± 1.94	1.96 ± 2.10	1.42 ± 1.62

[0035]

(2) For the Use of Tricalcium Phosphate

30 test subjects were asked to brush their teeth at least twice a day at random using the toothpaste shown in Actual Example 8. 120 teeth of these test subjects were used as the test teeth and their response to air gun stimulation, water gun stimulation, and abrasion stimulation were evaluated before, and one week, two weeks, and one month after the use of the toothpaste according to the test scores mentioned above. The

tricalcium phosphate used had particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm .

[0036]

[Table 2]

TABLE 2. EFFICACY AGAINST HYPERESTHESIA (AT THE TIME OF USE OF TRICALCIUM PHOSPHATE)

Test Item	Clinical Test Score Before and After Use			
	before use	one week after	two weeks after	one month after
air gun stimulation	4.40 ± 4.74	2.61 ± 3.51	2.06 ± 2.85	1.52 ± 1.72
water gun stimulation	3.22 ± 4.13	2.91 ± 3.12	1.96 ± 2.74	1.62 ± 1.92
stimulation by abrasion	3.55 ± 3.15	3.02 ± 2.54	2.46 ± 2.41	1.72 ± 1.31

[0037] The results obtained from Actual Examples 14 and 15 indicate that hydroxyapatite and tricalcium phosphate with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm are effective against dentin hyperesthesia and the effect can be increased further by the concomitant use of collagen, especially for hydroxyapatite.

[0038]

[Effect of the Invention] In accordance with the present invention, compositions for hyperesthesia capable of effective prevention and treatment of dentin hyperesthesia and strengthening of the periphery of the dentin can be obtained.

[Brief Explanation of the Figures]

[Figure 1] "(a)" of Figure 1 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing no hydroxyapatite (blank) was used. "(b)" of Figure 1 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing hydroxyapatite powder with particle diameters of less than 1.0 μm was used. "(c)" of Figure 1 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing hydroxyapatite with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm was used.

[Figure 2] "(a)" of Figure 2 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a

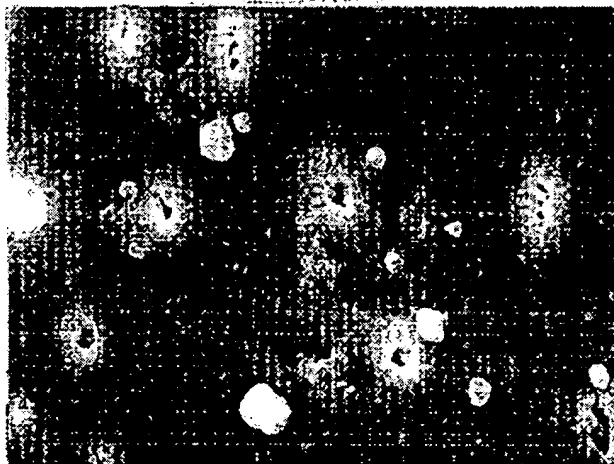
toothpaste containing hydroxyapatite with particle diameters of greater than 5.0 μm was used. "(b)" of Figure 2 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing hydroxyapatite with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm and also containing collagen was used.

[Figure 3] "(a)" of Figure 3 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing no tricalcium phosphate (blank) was used. "(b)" of Figure 3 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing tricalcium phosphate powder with particle diameters of less than 1.0 μm was used. "(c)" of Figure 3 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing tricalcium phosphate with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm was used.

[Figure 4] "(a)" of Figure 4 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing tricalcium phosphate with particle diameters of greater than 5.0 μm was used. "(b)" of Figure 4 is a photomicrograph (2000 \times) of the dentin when a toothpaste containing tricalcium phosphate with particle diameters in the range of 1.0-5.0 μm and also containing collagen was used.

[Figure 2] Photomicrographs used instead of a figure.

(a)

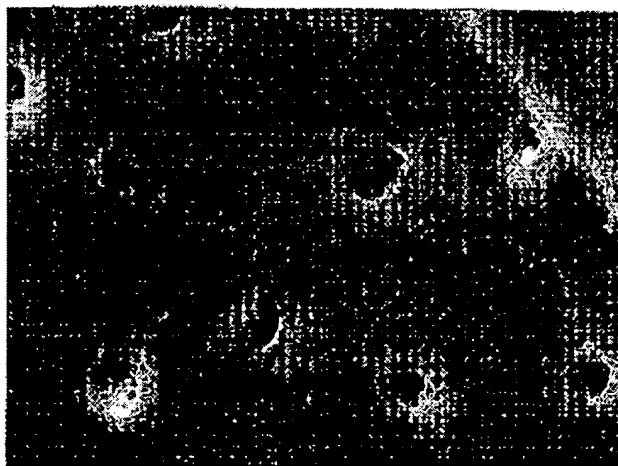


(b)

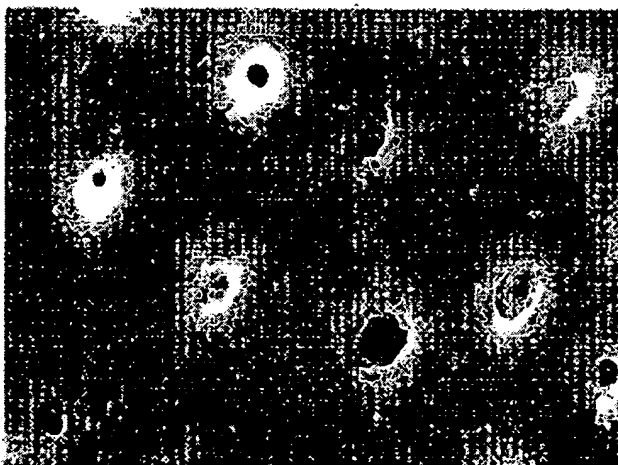


[Figure 1] Photomicrographs used instead of a figure.

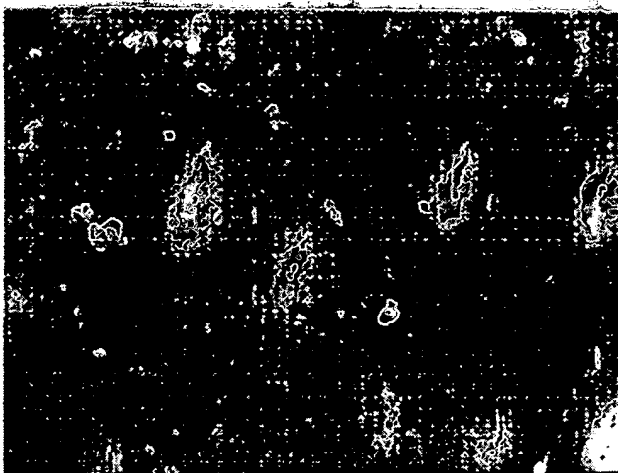
(a)



(b)

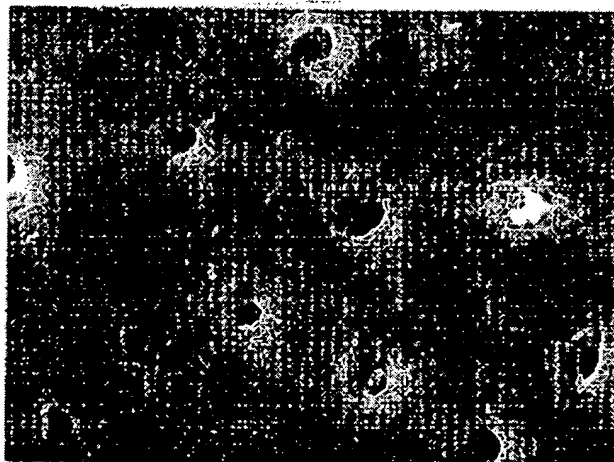


(c)



[Figure 3] Photomicrographs used instead of a figure.

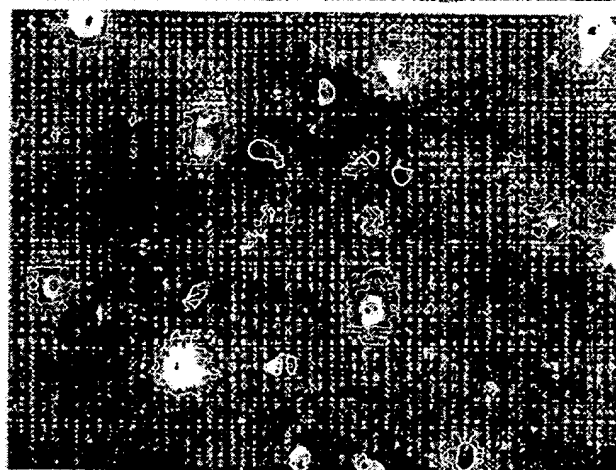
(a)



(b)

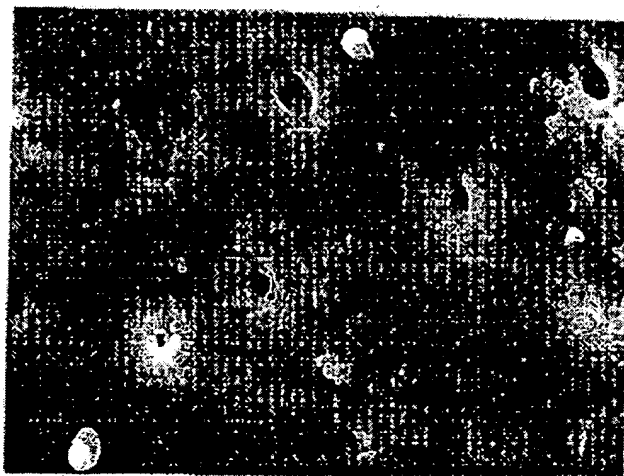


(c)



[Figure 4] Photomicrographs used instead of a figure.

(a)



(b)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.